

Publication number: JP2003322630

Publication date: 2003-11-14

Inventor: MAEDA HIROSHI

Applicant: SEIKO EPSON CORP

Classification:

- International: G01N27/416; C12M1/00; C12N15/09; C12Q1/68; G01N27/06; G01N27/22; G01N27/416; C12M1/00; C12N15/09; C12Q1/68; G01N27/06; G01N27/22; (IPC1-7): G01N27/22; C12M1/00; C12N15/09; C12Q1/68; G01N27/06; G01N27/416

- european:

Application number: JP20020130153 20020501

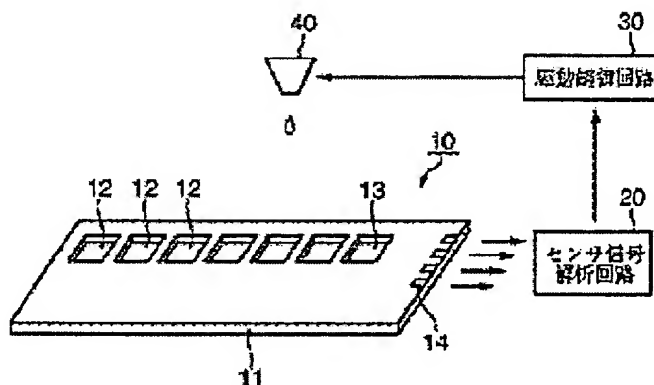
Priority number(s): JP20020130153 20020501

Report a data error here

PROBLEM TO BE SOLVED: To perform stable discharge control of a sample solution into a reaction well.

SOLUTION: The sample solution is discharged into the reaction well (12) by using an inkjet head (40). In a biosensor (10), a sensor for measuring the amount of filling of droplets into the reaction well (12) is provided. A sensor signal regarding the amount of filling of the droplets is outputted to a sensor signal analysis circuit (20). The sensor signal analysis circuit (20) outputs a control signal for appropriately adjusting the discharge count, a drive voltage, and the like of the inkjet head to a drive control circuit (30) from the amount of filling of the droplets. The drive control circuit (30) performs the drive control of the inkjet (40) based on the control signal concerned, and performs the stable discharge control of the sample solution.

COPYRIGHT: (C)2004,JPO



Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2003-322630
(P2003-322630A)

(43) 公開日 平成15年11月14日 (2003. 11. 14)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード [*] (参考)
G 0 1 N 27/22		G 0 1 N 27/22	B 2 G 0 6 0
C 1 2 M 1/00		C 1 2 M 1/00	A 4 B 0 2 4
C 1 2 N 15/09		C 1 2 Q 1/68	A 4 B 0 2 9
C 1 2 Q 1/68		G 0 1 N 27/06	Z 4 B 0 6 3
G 0 1 N 27/06		27/46	3 5 3 A
審査請求 未請求 請求項の数15 O L (全 9 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2002-130153 (P2002-130153)

(22) 出願日 平成14年5月1日 (2002. 5. 1)

(71) 出願人 000002369

セイコーエプソン株式会社

東京都新宿区西新宿2丁目4番1号

(72) 発明者 前田 浩

長野県諏訪市大和3丁目3番5号 セイコーエプソン株式会社内

(74) 代理人 100079108

弁理士 稲葉 良幸 (外2名)

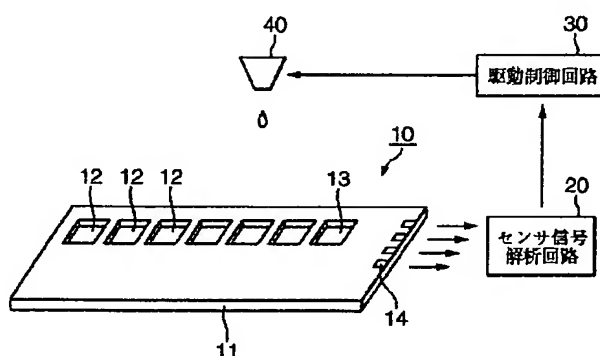
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 バイオセンサ、バイオセンシングシステム、及びバイオセンシング方法

(57) 【要約】

【課題】 反応ウェル内へのサンプル溶液の安定した吐出制御を行う。

【解決手段】 インクジェットヘッド (40) を用いて、サンプル溶液を反応ウェル (12) 内へ吐出する。バイオセンサ (10) は反応ウェル (12) 内への液滴の充填量を計測するセンサが設けられており、液滴の充填量に関するセンサ信号をセンサ信号解析回路 (20) に出力する。センサ信号解析回路 (20) は液滴の充填量から、インクジェットヘッドの吐出回数、駆動電圧などを適宜調整するための制御信号を駆動制御回路 (30) に出力する。駆動制御回路 (30) は当該制御信号を基にインクジェット (40) の駆動制御を行い、サンプル溶液の安定した吐出制御を行う。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 生体分子を含有する溶液を充填するための反応ウェルと、
前記生体分子のうち特定の生体分子と生体認識分子との間で特異的に生じる生体反応を電気信号に変換して外部回路に出力するトランスデューサと、
前記生体分子を含有する溶液の前記反応ウェルへの充填量を電気信号として外部回路に出力する充填量検出手段とを含む、バイオセンサ。

【請求項2】 生体分子を含有する溶液を充填するための反応ウェルと、
前記生体分子のうち特定の生体分子と生体認識分子との間で特異的に生じる生体反応を電気信号に変換して外部回路に出力するトランスデューサとを備え、
前記トランスデューサは、前記生体分子を含有する溶液の前記反応ウェルへの充填量を電気信号として外部回路に出力する充填量検出手段として機能する、バイオセンサ。

【請求項3】 前記トランスデューサは、生体認識分子を電極表面に固定する容量素子と、前記容量素子の容量変化に対応してゲート電位が変動するトランジスタとを含む、請求項1又は請求項2に記載のバイオセンサ。

【請求項4】 前記反応ウェル内の水素イオン濃度を計測するpHセンサ、前記反応ウェル内の温度を検出する温度センサ、若しくは前記反応ウェルの温度調整を行う温度調整手段のうち少なくとも何れかを含む、請求項1乃至請求項3のうち何れか1項に記載のバイオセンサ。

【請求項5】 前記特定の生体分子はターゲットDNAであり、前記生体認識分子はプローブDNAである、請求項1乃至請求項4のうち何れか1項に記載のバイオセンサ。

【請求項6】 請求項1乃至請求項5のうち何れか1項に記載のバイオセンサと、
生体分子を含有する液滴を前記反応ウェルに吐出するための液滴吐出手段と、
前記充填量検出手段からの出力信号に基づいて、前記液滴吐出手段を駆動制御することにより、前記反応ウェルへの液滴の充填量を調整する制御手段とを備える、バイオセンシングシステム。

【請求項7】 前記バイオセンサは、標準液を試験的に吐出するための標準液吐出用ウェルをさらに備え、
前記制御手段は、標準液吐出用ウェルへ標準液を試験的に吐出することにより、生体分子を含有する液滴を前記反応ウェルへ吐出する際の液滴吐出手段の駆動制御を調整する、請求項6に記載のバイオセンシングシステム。

【請求項8】 前記制御手段は、液滴吐出手段の液滴吐出力、若しくは液滴の吐出回数を調整する、請求項7に記載のバイオセンシングシステム。

【請求項9】 前記液滴吐出手段は、インクジェットヘッドである、請求項6乃至請求項8のうち何れか1項に

記載のバイオセンシングシステム。

【請求項10】 特定の生体分子と生体認識分子との間で生じる特異的な反応を検出するための反応ウェルへ液滴吐出手段を用いて前記特定の生体分子を含有する液滴を吐出するステップと、
前記反応ウェルへの液滴の充填量を計測するステップと、
前記反応ウェルへの液滴の充填量を基に、前記液滴吐出手段による液滴の吐出制御を調整するステップとを含む、バイオセンシング方法。

【請求項11】 標準液吐出用ウェルへ標準液を試験的に吐出することにより、生体分子を含有する液滴を前記反応ウェルへ吐出する際の液滴吐出手段の駆動制御を調整するステップをさらに含む、請求項10に記載のバイオセンシング方法。

【請求項12】 前記液滴吐出手段の駆動制御を調整する際に、液滴吐出手段の液滴吐出力、若しくは液滴の吐出回数を調整する、請求項10又は請求項11に記載のバイオセンシング方法。

【請求項13】 前記反応ウェル内に設けられた容量素子の液滴充填に伴う静電容量変化を基に前記液滴の充填量を計測する、請求項10乃至請求項12のうち何れか1項に記載のバイオセンシング方法。

【請求項14】 前記特定の生体分子と生体認識分子との間で生じる特異的な反応を検出するステップをさらに含む、請求項10乃至請求項13のうち何れか1項に記載のバイオセンシング方法。

【請求項15】 前記特定の生体分子はターゲットDNAであり、前記生体認識分子はプローブDNAである、請求項10乃至請求項14のうち何れか1項に記載のバイオセンシング方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は遺伝子解析、生体情報解析等に用いられるバイオセンシング技術に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、ゲノムプロジェクトの進展により、各生物の遺伝子構造が次々に明らかになってきており、この成果を生命現象の解析に結び付けるためにもDNAの塩基配列の解説、及び遺伝子情報の機能解析が課題となっている。細胞内における全ての遺伝子の発現量を一度にモニタリングするためのシステムとして、DNAマイクロアレイが利用されている。同アレイでは、細胞や組織から抽出したmRNAやtransferRNAから逆転写反応を行い、プローブDNAを調製し、反応ウェル内に高密度にスポットングした後、蛍光色素で標識されたターゲットDNAのうちプローブDNAと相補的な塩基配列を有するターゲットDNAを、例えば、インクジェット方式等の手法で反応ウェル内に充填し、ターゲットDNAとプローブDNAとをハイブリダイズさせ、

蛍光パターンを観察することにより、遺伝子発現量を評価している。インクジェット方式によれば、微量なサンプル溶液を微小スポットに対して正確かつ迅速に吐出制御できるため、反応ウェルへのスポッティングに好適である。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかし、核酸や蛋白質などの生体試料はその種類により粘性や表面張力などの物性的特性が著しく異なるため、一定の電圧でインクジェットヘッドの振動板を駆動し、加圧室に充填されたサンプル溶液を吐出しても、サンプル溶液の吐出量は生体試料の種類毎に大きく異なる上に、液滴の飛行軌跡も異なるという性質がある。このように、1発あたりの吐出量や液滴の飛行軌跡が生体試料毎に異なると、インクジェットの安定した吐出制御が困難となる。

【0004】そこで、本発明はサンプル溶液の安定した吐出制御を可能にするバイオセンサ、バイオセンシングシステム、及びバイオセンシング方法を提案することを課題とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】上記の課題を解決するため、本発明のバイオセンサは、生体分子を含有する溶液を充填するための反応ウェルと、前記生体分子のうち特定の生体分子と生体認識分子との間で特異的に生じる生体反応を電気信号に変換して外部回路に出力するトランスデューサと、前記生体分子を含有する溶液の前記反応ウェルへの充填量を電気信号として外部回路に出力する充填量検出手段とを含む。

【0006】かかる構成により、反応ウェルへの液滴の充填量をリアルタイムで計測できるため、物性的特性の著しく異なる生体試料を含有する液滴を正確かつ確実に反応ウェルへ吐出制御できる。

【0007】本発明の他の形態におけるバイオセンサは、生体分子を含有する溶液を充填するための反応ウェルと、前記生体分子のうち特定の生体分子と生体認識分子との間で特異的に生じる生体反応を電気信号に変換して外部回路に出力するトランスデューサとを備え、前記トランスデューサは、前記生体分子を含有する溶液の前記反応ウェルへの充填量を電気信号として外部回路に出力する充填量検出手段として機能する。

【0008】かかる構成により、生体反応を電気信号に変換するトランスデューサが、充填量検出手段としても機能するため、センサの回路構成を簡略化できる。

【0009】好ましくは、前記トランスデューサは、生体認識分子を電極表面に固定する容量素子と、前記容量素子の容量変化に対応してゲート電位が変動するトランジスタとを含む。

【0010】かかる構成により、特定の生体分子と生体認識分子との特異的な反応はトランジスタのドレイン電流の変化として検出できる。

【0011】好ましくは、前記反応ウェル内の水素イオン濃度を計測するpHセンサ、前記反応ウェル内の温度を検出する温度センサ、若しくは前記反応ウェルの温度調整を行う温度調整手段のうち少なくとも何れかを含む。

【0012】かかる構成により、マルチセンサアレイを実現できる。

【0013】好ましくは、前記特定の生体分子はターゲットDNAであり、前記生体認識分子はプローブDNAである。

【0014】かかる構成により、大量の遺伝子解析を簡易かつ迅速にコンピュータ処理できる。

【0015】本発明のバイオセンシングシステムは、本発明のバイオセンサと、生体分子を含有する液滴を前記反応ウェルに吐出するための液滴吐出手段と、前記充填量検出手段からの出力信号に基づいて、前記液滴吐出手段を駆動制御することにより、前記反応ウェルへの液滴の充填量を調整する制御手段とを備える。

【0016】かかる構成により、反応ウェルへの液滴の充填量を基に液滴吐出手段の駆動制御を行えるため、反応ウェルへの液滴の充填を正確かつ迅速に行える。

【0017】好ましくは、前記バイオセンサは、標準液を試験的に吐出するための標準液吐出用ウェルをさらに備え、前記制御手段は、標準液吐出用ウェルへ標準液を試験的に吐出することにより、生体分子を含有する液滴を前記反応ウェルへ吐出する際の液滴吐出手段の駆動制御を調整する。

【0018】かかる構成により、液滴吐出手段の駆動制御を最適に補正できる。

【0019】好ましくは、前記制御手段は、液滴吐出手段の液滴吐出力、若しくは液滴の吐出回数を調整する。

【0020】「液滴吐出力」とは、液滴を吐出するための液滴吐出手段の駆動力を意味し、液滴吐出手段が、例えば、ピエゾジェット方式であれば、ピエゾ素子の駆動電圧の大きさ、若しくは振動板の変位による加圧室内の圧力に相当し、サーマルジェット方式／バブルジェット（登録商標）方式であれば、発熱抵抗体投入された電気エネルギーの大きさ、若しくは気泡の発生による液滴内部の圧力に相当し、静電駆動方式であれば、電極間の印加電圧の大きさ、若しくは振動板の変位による加圧室内の圧力に相当する。

【0021】好ましくは、前記液滴吐出手段は、インクジェットヘッドである。

【0022】インクジェットヘッドを用いることにより、数ピコリットル程度の微小な液滴吐出を可能にできる。

【0023】本発明のバイオセンシング方法は、特定の生体分子と生体認識分子との間で生じる特異的な反応を検出するための反応ウェルへ液滴吐出手段を用いて前記特定の生体分子を含有する液滴を吐出するステップと、

前記反応ウェルへの液滴の充填量を計測するステップと、前記反反応ウェルへの液滴の充填量を基に、前記液滴吐出手段による液滴の吐出制御を調整するステップとを含む。

【0024】好ましくは、標準液吐出用ウェルへ標準液を試験的に吐出することにより、生体分子を含有する液滴を前記反応ウェルへ吐出する際の液滴吐出手段の駆動制御を調整するステップをさらに含む。

【0025】好ましくは、前記液滴吐出手段の駆動制御を調整する際に、液滴吐出手段の液滴吐出力、若しくは液滴の吐出回数を調整する。

【0026】好ましくは、前記反応ウェル内に設けられた容量素子の液滴充填に伴う静電容量変化を基に前記液滴の充填量を計測する。

【0027】好ましくは、前記特定の生体分子と生体認識分子との間で生じる特異的な反応を検出するステップをさらに含む。

【0028】好ましくは、前記特定の生体分子はターゲットDNAであり、前記生体認識分子はプローブDNAである。

【0029】

【発明の実施の形態】以下、各図を参照して本実施形態について説明する。

【0030】図1は本実施形態に係わるバイオセンシングシステムの構成図である。同システムはDNAハイブリダイゼーションを電気信号として検出するための装置であり、バイオセンサ10、センサ信号解析回路20、駆動制御回路30、及びインクジェットヘッド40を備えて構成されている。バイオセンサ10は基板11上において1行N列のアレイ状に配列された反応ウェル12を含んで構成されており、個々の反応ウェル12にはプローブDNAが高密度にスポッティングされている。本実施形態においては、説明の便宜上、1行N列のアレイ構成を例示するが、これに限られるものではなく、反応ウェル12をM行N列のマトリクス状に配列することも可能である。個々の反応ウェル12内にはターゲットDNAを含むサンプル溶液の滴下量と、ウェル内でのDNAハイブリダイゼーションを検出するための容量型センサが設けられている。当該容量型センサは、サンプル溶液の滴下量とDNAハイブリダイゼーションの各々を電気信号に変換するトランスデューサ（信号変換素子）として機能する。

【0031】同センサ10から出力されるセンサ信号にはサンプル溶液の滴下量に関する信号と、DNAハイブリダイゼーションに関する信号の2種類含まれており、同センサ10はこれら2種類の信号を信号出力端子14を介してセンサ信号解析回路20に出力する。同回路20は、同センサ10から出力される信号がサンプル溶液の滴下量に関するセンサ信号である場合には、同回路20は当該信号から反応ウェル12内におけるサンプル溶

液の充填量を計測し、1発あたりの吐出量を概算し、反応ウェル12内に必要かつ十分なサンプル溶液を充填するために必要な吐出回数を割り出し、インクジェットヘッド40を駆動するための制御信号を駆動制御回路30に出力する。吐出回数の調整に替えて、若しくはこれと併用して、1発あたりの駆動エネルギーを調整することにより、液滴の吐出制御を行ってもよい。同回路30は当該制御信号からインクジェットヘッド40の駆動に必要な駆動信号を生成し、同ヘッド40を駆動する。

【0032】一方、同センサ10から出力される信号がDNAハイブリダイゼーションに関するセンサ信号である場合には、同回路20は当該センサ信号を取り込み、数値化してデータ解析することにより、遺伝子解析を行う。通常、ハイブリダイゼーションは塩基配列が完全に一致していなくても生じ得るため、ターゲットDNAは複数の個々の反応ウェル12に対してある程度の分布をもって相補結合する。このため、隣接する反応ウェル12にはわずかに塩基配列が異なるプローブDNAが予めスポッティングされている。同回路20はセンサ信号を解析することにより、センサ反応が一番大きい反応ウェル12に固定されているプローブDNAがターゲットDNAとの相同性（遺伝的な類似性）が一番高いと予測できる。容量型センサを用いたDNAハイブリダイズの検出手法は、シグナル検出の即時性に優れているため、蛍光反応を利用して検出する従来の検出手法に比べて利便性の点において格段に優れており、また、大量の遺伝子解析にも好適である。本実施形態のバイオセンサを利用した遺伝子解析技術は、遺伝子疾患の検査や、法医学的な鑑定などに応用できる。

【0033】尚、バイオセンサ10には、標準液を吐出するための標準溶液吐出用ウェル13が設けられている。標準液とは、インクジェットヘッド40による安定的な液滴吐出特性を実現するための適度な粘性や表面張力などの物性的特性を有する溶液であれば特に限定されるものではないが、粘度1cPs～20cPs、表面張力30mN/m～50mN/m程度に調整され、核酸や蛋白質などの生体試料を含有しないものが望ましい。標準溶液吐出用ウェル13の役割については後述する。

【0034】また、反応ウェル12に生体材料を含有する微小液滴を吐出するためのインクジェットヘッド40としては、発熱抗体に投入された電気エネルギーを熱エネルギーに変換して瞬発的に気泡を発生させ、液滴を吐出するサーマルジェット方式／バブルジェット（登録商標）方式や、ピエゾ素子等の電気機械変換素子に電気エネルギーを投入して機械エネルギーに変換し、加圧室内の圧力変動で液滴を吐出するピエゾジェット方式や、シリコン基板からなる加圧室基板と電極との間に静電気を発生させ、静電力により振動板を弾性変位させ、加圧室内の圧力変動で液滴を吐出する静電駆動方式の何れでもよいが、液滴の吐出に発熱を併有しないピエゾジェッ

ト方式若しくは静電駆動方式が望ましい。

【0035】図2はバイオセンサ10の回路構成図である。同センサ10は、1行N列のアレイ状に配列され、センサセルアレイを構成する反応ウェル12と、当該センサセルアレイの列方向に並ぶ反応ウェル12を選択し、反応ウェル12におけるセンシング機能をスイッチング制御するための列選択線 X_1, X_2, \dots, X_N を駆動する列ドライバ15と、各々の反応ウェル12におけるセンサ信号を電流信号として検出する電流検出回路16とを備えて構成されている。各々の反応ウェル12にはnチャネルFETからなるスイッチングトランジスタ T_{r1} が配設されており、列ドライバ15から列選択線 X_1, X_2, \dots, X_N を介して供給されるHレベルのオン信号によりアクティブとなり、定電圧源 V_H から出力される電圧を各反応ウェル12に電源供給する。反応ウェル12は半導体製造プロセス等を用いて基板11上に形成されたマイクロウェルであり、一対の電極からなるキャパシタCsと、nチャネルFETから構成され、センサ信号を出力するためのセンサ素子として機能するトランジスタ T_{r2} とからなる容量型センサを含んで構成されている。キャパシタCsの一方の電極はトランジスタ T_{r2} のゲート端子に接続し、他方の電極は参照電圧源 V_{ref} に接続している。参照電圧源 V_{ref} は一定電圧を出力する定電圧源である。トランジスタ T_{r2} のドレイン端子はスイッチングトランジスタ T_{r1} のソース端子に接続されており、定電圧源 V_H から出力される電圧をトランジスタ T_{r2} に供給することにより、トランジスタ T_{r2} がピンチオフ領域で動作できるように構成されている。トランジスタ T_{r2} はピンチオフ領域で動作することによって、電源電圧 V_H の変動や温度変化に対して非常に安定したドレイン電流を出力するため、定電流源と電気的に等価になる。当該定電流源から出力される電流値はトランジスタ T_{r2} のゲート電圧によって一意に定まる。

【0036】キャパシタCsを構成する一方の電極には、遺伝子解析用のプローブDNAが固定されている。プローブDNAとなるDNA鎖としては、ターゲットDNAと相補的な塩基配列を有するもの、例えば、生体試料から抽出したDNA鎖を制限酵素で切断し、電気泳動による分解などで精製した一本鎖DNA若しくは生化学的に合成したオリゴヌクレオチド、PCR（ポリメラーゼ連鎖反応）産物、cDNAなどを用いることができる。一方、ターゲットDNAとしては、生物材料から抽出したDNA鎖を遺伝子分解酵素若しくは超音波処理で分解したもの、又は特定のDNA鎖からPCRによって増幅させた一本鎖DNA等を用いることができる。

【0037】ターゲットDNAとプローブDNAとがハイブリダイズすることにより、キャパシタCsの誘電率が変化し、さらにはその静電容量が変動する。トランジスタ T_{r2} のゲート端子にはキャパシタCsを介して参

照電圧源 V_{ref} からの出力電圧がバイアスされているため、キャパシタCsの静電容量の変動はトランジスタ T_{r2} のチャネルを流れるドレイン電流の変化量として検出できる。ドレイン電流の変化は電流検出回路16によって計測される。また、キャパシタCsの静電容量はDNAハイブリダイゼーションだけでなく、サンプル溶液の吐出量に対応して変動するため、ウェル内の液滴の充填量を計測するための充填量検出手段としても機能する。液滴の充填量を計測する際の詳細については後述する。

【0038】反応ウェル12には上記の構成に加えて、さらに、ウェル内の温度変化を順電圧の変化として検出する機能を備えたPN接合ダイオードからなる温度センサS1と、ゲート絶縁膜上に被覆された水素イオン透過膜を透過した水素イオンによって変動するゲート電位をドレイン電流の変化として検出する機能を備えたISFETからなるpHセンサS2と、ウェル内の温度調整手段として機能するMOSトランジスタからなるヒータS3とを含んで構成されている。これら各種センサから出力されるセンサ信号はセンサ信号解析回路20へ出力され、各反応ウェル12のpH、温度などをリアルタイムで観測できるように構成されている。このように、反応ウェル12には各種のセンサが内蔵されているため、マルチセンサセル、或いは単にセンサセルと称することができる。また、本実施形態のバイオセンサはバイオチップ、DNAチップ、DNAマイクロアレイ、反応場アレイ、マイクロチャンバアレイ、或いは単にセンサアレイと称することもできる。

【0039】図4はインクジェットヘッド40から吐出される液滴の粘度と、1発あたりの吐出重量との関係をグラフに表したものである。同図に示すように、粘度10cPsでは1発あたりの吐出重量が約100ngであるのに対し、粘度30cPsでは1発あたりの吐出重量が約30ngであることが実験により確認できている。プローブDNAや各種蛋白質を含む溶液においては、核酸や蛋白質の種類に応じて粘度が著しく相違するため、生体試料の物性的特性に応じた吐出制御を行う必要がある。このため、本発明では反応ウェル内へのサンプル溶液の充填量をリアルタイムに計測し、検定に必要な所要量のサンプル溶液がウェル内に充填されたことを確認してから検定を行う。

【0040】図3は反応ウェル12の構成を示す説明図であり、同図(A)はその平面図、同図(B)はその断面図である。同図(A)に示すように、キャパシタCsは一対の電極51、52から構成されており、何れか一方の電極にはプローブDNAが固定されている。プローブDNAを固定する手法として、各種の手法を用いることができるが、キャパシタCsの電極として金電極を用いる場合には、プローブDNAの末端に導入されたチオール基との金-硫黄配位結合を介して固定することがで

きる。オリゴヌクレオチドにチオール基を導入する手法は、Chemistry Letters 1805-1808 (1994)又はNucleic Acids Res., 13, 4484(1985)にて詳細に開示されている。同図(A)に示すように、電極51, 52は微小間隔において対向配置される円弧状の電極部を複数備えており、これらの電極部がプラス/マイナスとして極性を交互に反転させて配置されることにより、並列接続された多数の微小キャパシタを形成している。これらの微小キャパシタの静電容量の変化の総和がキャパシタCsの静電容量の変化として、トランジスタTr2を通じて電氣的に検出される。

【0041】同図(B)に示すように、基板11上には、ソース領域71、チャネル領域72、ドレイン領域73、及びゲート電極74を含んで構成されるトランジスタTr2と、P型ポリシリコン層75、及びN型ポリシリコン層76を含んで構成されるダイオードからなる温度センサS1が形成されている。ここでは、説明の便宜上、上記2種類の半導体素子についてのみ図示している。基板11上にはこれらの素子を被覆し、サンプル溶液が侵水しないように保護するため、プラズマCVDなどで成膜された窒化シリコン膜などから成るパッシベーション膜17が積層されている。パッシベーション膜17上には反応ウェル12を凹陥状にスポット形成するための絶縁膜18が積層されている。絶縁膜18としては、樹脂、プラスチック、シリコン酸化膜などの各種絶縁膜を利用できる。また、基板11としては、ガラス基板、プラスチック基板、シリコン基板など任意の基板を用いることができる。

【0042】上記のバイオセンサ10を製造するには各種の製造方法が利用できるが、薄膜素子の剥離転写技術を利用すると、低コストで同センサ10を製造できるメリットがあるため、特に好ましい。この剥離転写技術とは、剥離層を介して転写元基板上に形成された半導体素子(例えば、トランジスタTr2、温度センサS1など)を転写先基板(例えば、基板11)に接着し、剥離層にレーザ光を照射することで、アブレーションによる層内剥離若しくは界面剥離を誘起し、上記半導体素子を転写元基板上に転写する技術である。同技術の詳細については、“Suftra : Surface Free Technology by Laser Ablation, T. Shimada et al, Techn. Dig. IEDM1999, 289, S. Utsunomiya, et al, Dig Tech. Pap. SID 2000, 916, T. Shimada Proc. Asia Display/IDW '01, 327, S. Utsunomiya, et al, Proc Asia Display / IDW '01, 339”にて詳述されている。同技術によれば、転写元基板として各種半導体素子の製造に好適な材料を用いることができるので、高駆動能力、高信頼性の半導体素子を製造することができる。また、転写先基板として、適度な強度を有する基板であれば、特定の材料に限定されることなく自由に選択可能であるため、製造コストを下げることができる。

【0043】上記の構成において、トランジスタTr2のゲート電極74は、図示しない位置において、電極51とコンタクトされており、参照電圧源 V_{ref} は、同じく図示しない位置において、電極52とコンタクトされている。かかる構成により、キャパシタCsの静電容量の変化をトランジスタTr2に伝達できる。同図に示すように、反応ウェル12内に数ピコリットル程度のドット状の微小液滴60が吐出され、電極51, 52によって形成される微小キャパシタ上に着弾すると、液滴60の誘電率によって、着弾した部分の微小キャパシタの静電容量或いは導電率が変化するため、この静電容量或いは導電率の変化を検出することで、液滴60の充填量を検出できる。つまり、液滴60を吐出する前のキャパシタCsの誘電率は空気の誘電率と等しいが、液滴60が充填されるに従い、キャパシタCsの誘電率が徐々に増加し、反応ウェル12の底部の一面が液滴60ではほぼ満たされると、キャパシタCsの誘電率は液滴60の誘電率とほぼ等しくなる。このとき、スイッチングトランジスタTr1を介して電源電圧 V_H からトランジスタTr2に所定の電源電圧が供給されているものとする、液滴60の充填量が増加するに従い、トランジスタTr2から出力されるドレイン電流も同様に増加する。

【0044】図5は液滴60の充填時における、トランジスタTr2から出力される過渡的なドレイン電流の変化を示すグラフであり、液滴60の充填量の増加に対応してドレイン電流が初期値 I_d から単調増加する様子が確認できる。この初期値 I_d は液滴60が吐出される前のドレイン電流の値である。反応ウェル12の底部が液滴60によって満たされると、電極51, 52間の誘電率は一定となるため、ドレイン電流の変化量は0となる。このドレイン電流の変化量、つまり、液滴60の滴下量に関するセンサ信号はセンサ信号解析回路20に出力され、同回路20においてインクジェットヘッド40の吐出回数、駆動エネルギーなどを調整するための制御信号が生成される。駆動制御回路30が当該制御信号に基づいてインクジェットヘッド40を駆動制御する点については前述した通りである。

【0045】反応ウェル12内への液滴60の充填が完了し、トランジスタTr2からのドレイン電流の出力が定常状態に落ち着くと、今度は、液滴60に含まれるターゲットDNAと電極51若しくは52に固定されたプローブDNAとのハイブリダイズに起因してキャパシタCsの誘電率が再び変化し、これに伴い、トランジスタTr2から出力されるドレイン電流も変化する。このドレイン電流の変化はDNAハイブリダイゼーションを表すセンサ信号としてセンサ信号解析回路20へ出力され、コンピュータ処理による遺伝子解析が行われる。

【0046】本実施形態によれば、反応ウェル12内へのサンプル溶液の滴下量をリアルタイムで計測しつつ、液滴の吐出回数などを適宜調整しながら、各反応ウェル

12へのサンプル溶液の充填を制御できるため、反応ウェル12内への液滴充填を確実にできる。また、各種生体試料を含有するサンプル溶液を反応ウェル12内に吐出する前準備として、インクジェットヘッド40を用いて標準液を標準液吐出用ウェル13へ吐出、充填することにより、標準液の粘性、表面張力、ノズル面に対する接触角などの各種物性的特性から、標準液を吐出する際のインクジェットヘッド40を駆動するための最適な駆動電圧、吐出回数などを予め計測しておくことで、サンプル溶液を吐出する際のインクジェットヘッド40の駆動電圧、吐出回数などを補正することも可能である。また、トランジスタTr2の特性のバラツキによって、各反応ウェル12からのセンサ信号に誤差が含まれていても、標準液吐出用ウェル13を利用することで、そのバラツキを補正することも可能となる。

【0047】尚、上記の説明では、キャパシタCsとトランジスタTr2からなる容量型センサによって、DNAハイブリダイゼーションの検出と、液滴60の滴下量の計測を行っていたが、本発明はこれに限られるものではなく、液滴60の滴下量を計測するための検出手段をキャパシタCsとは別に設けてもよい。また、上記の説明においては、バイオセンサの受容体としてプローブDNAを用いることにより遺伝子解析を行う場合を例示したが、本発明はこれに限られず、例えば、抗原を受容体とすることで抗原抗体反応を検出したり、酵素を受容体とすることで酵素基質反応を検出することもできる。つまり、受容体の種類によって、酵素センサ、免疫センサ、微生物センサ、オルガネラセンサ、組織センサ、レセプタセンサなどに分類し、用途別に使い分けることができる。このように、バイオセンサの用途に応じて分子認識作用のある生体分子を受容体として適宜選択することにより、各種の生化学物質のセンシングを行うことができる。このようなバイオセンサは医療現場や個人で用いられるポイントオブケアデバイスや、ヘルスケアデバイスに応用することが可能である。

【0048】

【発明の効果】本発明によれば、生体試料を含む液滴の反応ウェル内への充填量を基に液滴の吐出制御を行えるため、粘性や表面張力などが著しく異なる生体試料であっても、安定した液滴吐出制御を行うことができ、高信頼性のバイオセンシングを可能にできる。

【図面の簡単な説明】

【図1】バイオセンシングシステムの構成図である。

【図2】バイオセンサの回路構成図である。

【図3】反応ウェルの平面図(A)と断面図(B)である。

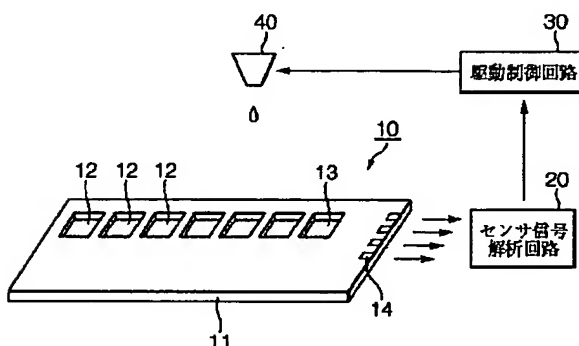
【図4】液滴の粘度と吐出重量の関係を示すグラフである。

【図5】液滴の充填量を計測するセンサ出力である。

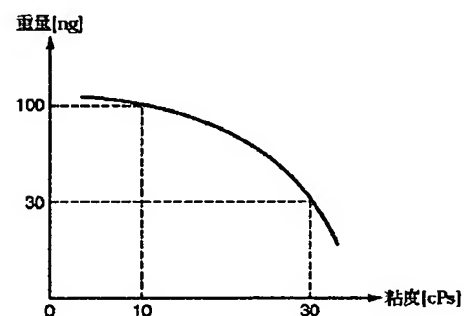
【符号の説明】

- 10…バイオセンサ
- 11…基板
- 12…反応ウェル
- 13…標準液吐出用ウェル
- 14…信号出力端子
- 15…列ドライバ
- 16…電流検出回路
- 17…パッシベーション膜
- 18…絶縁膜
- 20…センサ信号解析回路
- 30…駆動制御回路
- 40…インクジェットヘッド
- 51, 52…電極
- 60…液滴
- Cs…キャパシタ
- Tr1, Tr2…トランジスタ
- S1…温度センサ
- S2…pHセンサ
- S3…ヒータ

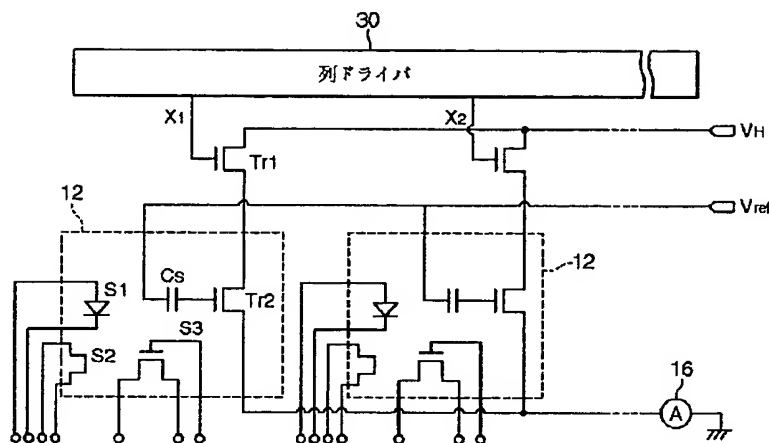
【図1】



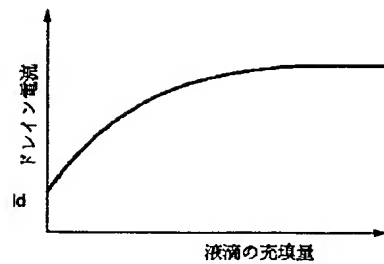
【図4】



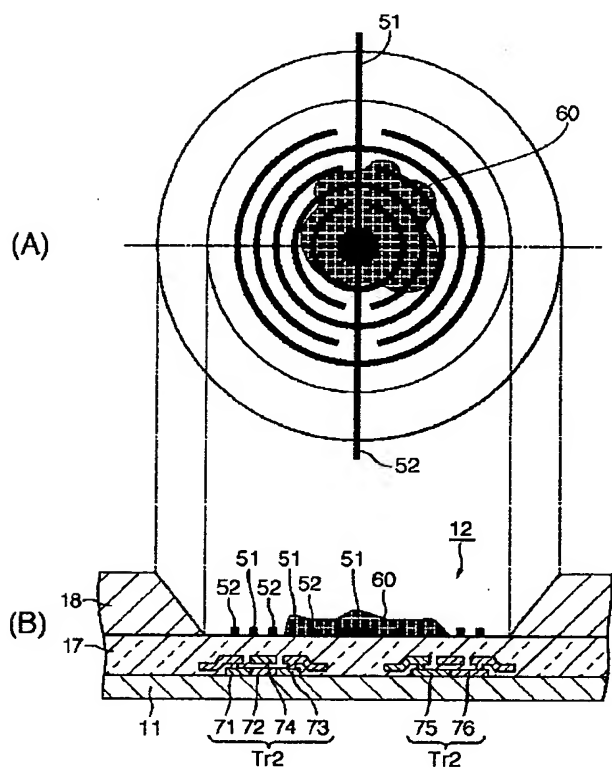
【図2】



【図5】



【図3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

G01N 27/416

識別記号

F I

G01N 27/46

C12N 15/00

特コード (参考)

353F

A

F ターム(参考) 2G060 AA06 AC10 AD06 AE17 AF03
AF08 AF10 AG10 FA01 FB02
HA02 HC07 HC13 HC19 HE03
KA05
4B024 AA11 AA19 CA01 CA09 CA11
HA13 HA14
4B029 AA07 AA08 AA23 BB20 CC01
CC02 CC03 CC08 FA12 FA15
GA08 GB10
4B063 QA01 QQ42 QQ52 QR32 QR35
QR38 QR55 QR84 QS34 QS39
QX04

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.